

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 770454 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **770454**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.02.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.02.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.08.1977**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

13.02.1976 US 657810

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Emodi, Alexander S., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Newmark, Harold Leon, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Scialpi, Leonard Joseph, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

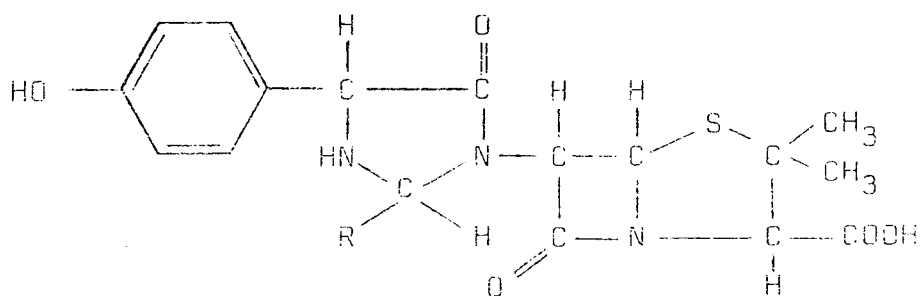
Puolisyntheettisiä penisilliinejä

Halvsyntetiska penicilliner

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Sveitsi

Puolisyntheettisiä penisilliinejä - Halvsyntetiska penicilliner

Tämä keksintö koskee bakteereja tuhoavia aineina toimivia penisilliini-johdannaisia, joiden stabiilius vesiliuoksena on entistä parempi ja nimenomaan puolisyntheettisiä penisilliinejä, joiden yleiskaava on



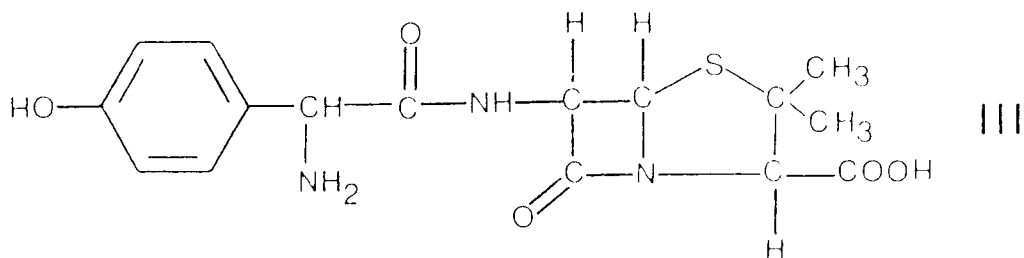
jossa R on vety, C_2-C_8 -alkenyyli, substituoitu C_2-C_8 -alkenyyli, C_2-C_8 -alkyyli, substituoitu C_1-C_8 -alkyyli tai fenyyli, ja näiden yhdisteiden emästen kanssa muodostettuja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja. Edellä mainitut farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat esimerkiksi suoloja epäorgaanisten emästen kanssa, kuten esim. alkalimetallisuoloja, esim. natrium- tai kaliumsuoloja, ammoniumsuoloja, substituoituja ammoniumsuoloja, aluminiumsuoloja, maa-alkalimetallisuoloja, esim. kalsiumsuoloja ja näiden kaltaisia suoloja. Kysymykseen tulevat myös suolat orgaanisten emästen kanssa, kuten suolat amiinien, esim. trialkyyliamiinien, esim. trietyyliamiinin kanssa; suolat prokaiinin, dibentsyyliamiinin, N-bentsyyli- β -fenetyyliamiinin, 1-efeeniamiinin, N,N'-dibentsyylietyyleeni-diamiinin, dehydroabietyyliamiinin, N,N'-bis-dehydroabietyylietyyleeni-diamiinin, arginiinin tai N-metyyliglukamiinin kanssa. Kysymykseen tulevat myös muut amiinit, joita voidaan käyttää suolojen valmistamiseksi amoksisilliinin kanssa.

Tämän keksinnön puitteissa " C_2-C_8 -alkenyyli" merkitsee alkenyyliiryhmiä, joissa on 2-8 hiiliatomia, esim. etylenyyliä, propenyyliä, butenyyliä ja vastaavia ryhmiä. " C_2-C_8 -alkyyli" merkitsee suoraketjuisia tai sivuketjuisia alkyyliiryhmiä, joissa on 1-8 hiiliatomia, esim. etyyliä, propyyliä, tert-butyliä, isobutyliä, heksyyliä, pentyyliä ja vastaavia ryhmiä. Alkyyli- tai alkenyyliähteen substituentteina voi olla hydroksi, fenyyli, substituoitu fenyyli, halogeeni ja vastaavat substituentit; ensisijainen on fenyyli. "Substituoitu fenyyli" merkitsee fenyyliähdettä, jossa on substituenttina esim. hydroksi, halogeeni tai C_1-C_8 -alkyyli.

Kaavan I mukaisia puolisynteettisiä penisilliinejä ja niiden suoloja valmistetaan keksinnön mukaisesti menetelmällä, joka on tunnettu siitä, että aldehydin, jonka yleiskaava on



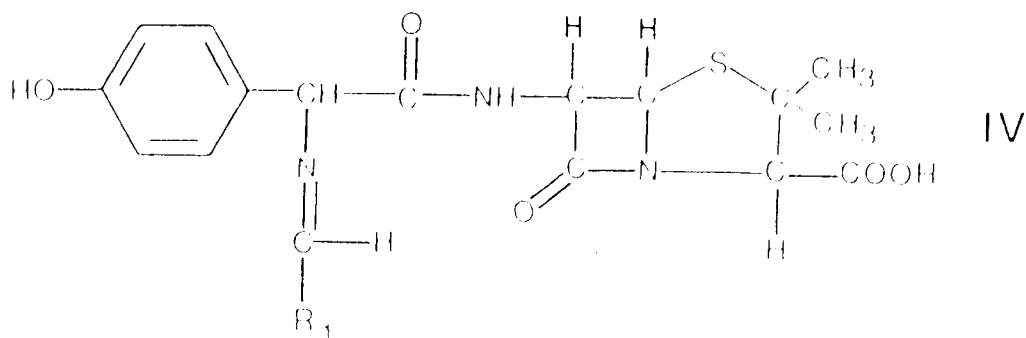
jossa R:llä on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida puolisynteettisen penisilliinin kanssa, jonka kaava on



Tämä reaktio voidaan suorittaa vesipitoisessa emäksisessä väliaineessa, jolloin saadaan tuotteen vastaavaa suolaa. Nämä suolat ovat vesiliukoisia, amorfisia yhdisteitä, joiden stabilisuus vesiliuoksena on suhteellisen hyvä verrattaessa puolisynteettiseen emäpenisilliiniin, erityisesti konsentroituina liuoksena, esim. 10-20 %:na (paino/tilavuus) liuoksena. Lisäksi keksinnön mukaiset tuotteet ovat huomattavasti säilyvämpiä vesiliuoksena kuin vastaavat analogisista ketoneista ja kaavan III mukaisista penisilliineistä valmistetut yhdisteet.

Keksinnön mukaisia tuotteita valmistetaan ensisijaisesti antamalla suunnilleen vastaavien moolimäärien amoksisilliinin vesisuspensiota ja vastaavaa aldehydiä reagoida noin 20 %:ssa alkalimetallihydroksidin, lähinnä natriumhydroksidin vesiliuoksessa. Sen jälkeen saatu tuote kuivataan, esim. pakkaus- tai suihku-kuivausta käyttäen. Veteen liuottamisen jälkeen liuoksen pH-arvo on noin 7,2 - 8,0.

Saatu tuote vastaa joko kaavan I mukaista imidatsolidinyyliyhdistettä tai myös tämän yhdisteen ja Schiffin emäksen, jonka yleiskaava on



jossa R_1 vastaa jotakin edellä mainittua substituenttia R vastavaa tähdettä, lähinnä fenyyliä, käytettävästä aldehydistä riippuen, seoksesta. Pienimolekyyllisemmät alkyylialdehydit muodostavat etupäässä imidatsolidinyylijohtannaista ja vähän tai ei lainkaan Schiff'in emästä. Toisaalta fenyyli-substituoitu aldehydi, so. bentsaldehydi, muodostaa noin 75 % imidatsolidinyyliyhdistettä ja noin 25 % Schiff'in emästä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden happomuotoa voidaan valmistaa perinnäisin menetelmin, joita käytetään karbonihapposuoloja hapoiksi muutettaessa, esim. antamalla suolan reagoida kloorivetyhapon kanssa. Kaavan I mukaiset vapaat hapot ovat amorfisia yhdisteitä, jotka liukenevat huonosti veteen.

Koska keksinnön mukaisten yhdisteiden sivuketjussa on asymmetrinen hiiliatomi, ne voivat esiintyä kahtena optisesti aktiivisena isomeerimuotona. Tämä keksintö sulkee piiriinsä molemmat epimeerimuodot samoin kuin myös DL-seoksen.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden bakteereja tuhoava vaikutuspektri on samanlainen kuin amoksisilliinin, sekä in vitro- että myös in vivo-annoksina.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa sopivina annosmuotoina suun kautta, parenteraalisesti, peräsuoleen tai ulkonaisesti.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden suolat ovat liuoksena suhteellisen hyvin säilyviä. Sen vuoksi ne soveltuvat käytettäväksi erityisesti lähinnä parenteraalisina annosteluna. Tässä suhteessa ne ovat amoksisilliiniin (so. kaavan III mukaisen penisilliinin miinusmuotoon) verrattuna ensisijaisempia. Amoksisilliiniä käytetään tavallisesti alkalimetallisuolana, esim. natriumsuolana, tai orgaanisen emäksen suolana parenteraalisissa liuoksissa ja tällaisissa liuoksissa sen stabilisuus on hyvin alhainen. Keksinnön mukaisten yhdisteiden lisäetuna on se, että ne ovat vesiliuoksena säilyvämpiä kuin vastaavat analogisten ketonien ja amoksisilliinin reaktiossa syntyneet tuotteet.

Annostusta varten keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan yhdistää tavanomaisten farmaseuttisesti hyväksyttävien orgaanisten tai epäorgaanisten, sinänsä tunnettujen kantajamateriaalien kanssa. Sellaisia aineita ovat esim. vesi, gelatiini, arabikumi, maitosokeri, tärkkelys, magnesiumstearaatti, talkki, kasvisöljyt, polyalky-

leeniglykolit, vaseliini ja vastaavat aineet. Lääkepreparaatit voivat olla annosmuodossa tai liuoksina ja ne voivat sisältää lisäksi myös muita terapeuttisesti arvokkaita aineita tai perinnäisiä farmaseuttisia apuaineita, kuten esim. konsenrvointi-, stabilointi-, kostutus- tai emulgointiaineita, puskureita ja näitä vastaavia aineita. Lääkepreparaatit voivat olla tavanomaisina kiinteinä annosmuotoina, esim. tabletteina, kapseleina, rakeina, ja näiden kaltaisina muotoina, perinnäisinä puolikiinteinä, muotoina, esim. salvoina ja voiteina, perinnäisinä peräpuikkomuotoina, kuiva-ampulleina ja vastaavina muotoina.

Parenteraaliseen käyttöön tarkoitettuja annosmuotoja valmistetaan liuottamalla vaikutusaineen suolan jauhemaista muotoa ennen käyttöä sopivaan vesipitoiseen liuottimeen. Tämä keksintö mahdollistaa sellaisten liuosten valmistamisen useita tunteja ennen käyttöä, mikä on suotavampaa kuin valmistus välittömästi ennen käyttöä.

Tyypillisiä vesipitoisia liuottimia ovat esim. injektiotarkoituksiin käytettäessä vesi, laskimonsisäiseen käyttöön tarkoitettut liuokset, jotka sisältävät injektiotarkoituksiin soveltuvaa natriumkloridia, injektiotarkoituksiin soveltuvaa glukosia (esim. 5 % tai 10 %) ja näiden kaltaisia aineita. Injektio-liuokset voivat sisältää konsenrvointiaineita.

Bakteeri-infektoiden hoitoon käytettävät vaikutusainemäärät vaihtelevat potilaan yksilöllisestä tarpeesta ja lääkärin määräyksestä riippuen. Yleensä keksinnön mukaista tuotetta annetaan kuitenkin amoksisilliinin annosaluetta vastaavin määrin, so. normaali täysikasvuinen henkilö saa sitä tavallisesti noin 250 mg - 500 mg noin 3-4 kertaa päivässä.

Injektiotarkoituksiin käytettäessä niitä annetaan noin 200 - 500 mg 1-2 ml:n liuoksena 3-4 kertaa päivässä. Sopivat konsentraatiot ovat välillä 100-250 mg/ml.

Tyypilliset kiinteät, oraaliset annostusmuodot sisältävät, esim. kapseleissa, 250-500 mg vaikutusainetta.

Edellä mainitut annostusmäärät on kussakin tapauksessa ilmoitettu ekvivalenttimääränä kaavan I mukaista happoa.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden suolojen edullisesti liukoisuusominaisuudesta johtuen niiden absorptio- ja diffundoitumiso-minaisuudet ovat usein paremmat kuin amoksisilliinin. Muutamissa

tapauksissa vaikutusaineiden toisiinsa rinnastettavat moolimäärät ovat sen vuoksi myrkyttömämpiä kuin emäyhdisteen amoksisilliinin vastaavat määrät.

Sanonta "amoksisilliini" vastaa yhdistettä 6-(~~(-)-~~amino-p-hydroksifenyyli-asetamido)-penisillaanihappo.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden vesiliuosten suhteellisen stabilisuuden osittamiseksi huoneen lämpötilassa, koestettiin vastaavien natriumsuolojen tehokkuutta 20 %:sena vesiliuoksena lajiin B. substilis. Vertailuliuksina käytettiin amoksisilliinin natrium-suolan 10- ja 20 %:sia vesiliuoksia ja amoksisilliinin asetoni-johdannaisen 10 %:sta vesiliuosta. Laimeammat liuokset ovat säilyvämpiä; vaikutuksen ollessa suunnilleen sama 20 %:sella ja 10 %:sella liuoksella, tämä osoittaa näin ollen, että vaikutus-aineen 20 %:sen liuoksen stabilisuus on entistä parempi. Tulokset ilmenevät seuraavasta taulukosta 1.

Taulukko 1

Amoksisilliini-johdannaisen
valmistuksessa käytetty yhdistettä

	Konsentraatio-%	Retentio-% (tunteja)						
		1	2	4	6	6 1/2	24	
Propionialdehydi	20	95	90	--	78	--	72	
n-butyryialdehydi	20	95	83	--	83	--	70	
Kapronialdehydi	20	100	100	--	94	--	90	
Kapryylialdehydi	20	93	96	--	96	--	93	
Bentsaldehydi	20	100	96	--	100	--	93	
Z-fenyylipropionialdehydi	20	94	94	--	92	--	91	
Isobutyryylialdehydi	20	100	100	--	97	--	82	
Asetoni	10	100	93	87	80	79	30	
Amoksisilliinin natriumsuola	10	100	91	65	59	58	38	

Määritykset suoritettiin mikrobiologisin analyysimenetelmin, jotka on esitetty julkaisussa Code of Federal Regulations, Band 21, Paragraph 436.105 (tarkistettu 1. huhtikuuta 1975).

Amoksisilliinin asetaldehydijohdannainen oli säilyttänyt konsentraatioltaan 0,5- tai 1,0 %:sena 5 %:sessa glukoosiliuoksessa 24 tunnin jälkeen aktiivisuudestaan 83 % tai 80 %. Samoissa olosuhteissa amoksisilliinin natriumsuola oli säilyttänyt aktiivisuudestaan vähemmän kuin 40 %.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden bakteereja tuhoavan vaikutuksen osoittamiseksi amoksisilliiniin verrattuna niitä edustavia yhdisteitä koestettiin antamalla niitä suun kautta hiirille systeemisten bakteeri-infektioiden torjumiseksi. Seuraavassa taulukossa 2 CD_{50} merkitsee parantavaa annosta 50 %:lla käsitellyistä eläimistä.

Taulukko 2

CD₅₀: mg/kg

Organismi	S.C.		P.O. ^M	
	Amoksisilliini- ni	n-butyyrialdehydijohdan- nainen	Amoksisilliini	N-butyyrialdehydijohdan- nainen
S. aureus	0,50	0,11	0,29	0,20
S. pyogenes	<0,01	0,01	0,08	<0,05
D. pneumoniae	3,2	2,5	2,7	2,1
E. coli	6,0	3,9	15	12
K. pneumoniae	22	16	58	46
S. typhosa	1,3	0,85	3,3	2,9
S. schottmuelleri	2,3	3,2	5,9	5,7
Organismi	S.C.		P.O. ^M	
	Amoksisilliini- ni	n-butyyrialdehydijohdan- nainen	Amoksisilliini	N-butyyrialdehydijohdan- nainen
S. aureus	0,47	0,13	0,41	0,54
S. pyogenes	0,07	0,08	0,16	0,12
D. pneumoniae	0,19	0,23	1,1	0,58
E. coli	3,4	4,4	11	11
K. pneumoniae	17	7,4	16	12
S. typhosa	2,8	3,5	3,8	3,9
S. schottmuelleri	6,1	1,9	5,7	5,0

Taulukko 2

CD₅₀: mg/kg

Organismi	S.C.		P.O.	
	Amoksisilliini	Kapronialdehydi-johdannainen	Amoksisilliini	Kapronialdehydi-johdannainen
S. aureus	0,79	0,68	0,72	1,7
S. pyogenes	0,11	0,56	0,30	0,61
D. pneumoniae	0,07	0,20	0,75	0,54
E. coli	2,5	5,8	10	17
K. pneumoniae	48	77	59	36
S. typhosa	3,3	4,7	3,7	6,4
S. schottmuelleri	1,0	1,7	4,4	6,1
Organismi	S.C.		P.O.	
	Amoksisilliini	Bentsaldehydi-johdannainen	Amoksisilliini	Bentsaldehydi-johdannainen
S. aureus	0,16	1,6	4,0	0,87
S. pyogenes	0,31	0,36	0,82	0,28
D. pneumoniae	0,14	0,13	<0,20	0,32
E. coli	5,9	3,6	16	8,0
K. pneumoniae	100	136	75	50
S. typhosa	0,56	2,2	1,3	2,8
S. schottmuelleri	6,7	4,1	5,5	9,4

Keksinnön mukaisten yhdisteiden akuuttinen myrkyllisyys amoksisilliiniin verrattuna ilmenee seuraavasta taulukosta 3:

Taulukko 3
Akuuttinen myrkyllisyys

<u>Amoksisilliini-johdannaisten</u>	<u>LD₅₀ mg/kg</u>		
	<u>s.c.</u>	<u>p.o.</u>	<u>i.p.</u>
n-butyryialdehydi	10,000	>10,000	7,268 (7,070-7,955)
Propionaldehydi	7,955	>10,000	10,000 (7,070->10,000)
Amoksisilliini	10,000 (8,644- >10,000)	>10,000	3,463 (3,140-3,978)

Esimerkki 1

1,2 ml:aan propionaldehydiä lisätään tiputtamalla 2,5 ml 20 %:sta natriumhydroksidin vesiliuosta. Tämä seos lisätään suspensioon, jossa on 6,5 g amoksisilliinitrihydraattia 100 ml:ssa vettä. Saatu kirkas liuos jäädytetään -60°C:ssa ja kuivataan pakastamalla.

Tuotteen pH-arvo vesiliuoksessa on noin 7,9. Sen molekyylipaino on 454,47 ja laskettu empiirinen kaava $C_{19}H_{29}N_3O_5SNa \cdot 1,5 H_2O$. Sulamispiste on 220°C. Se on amorfista, lievästi keltaista imidatsolidinyyli-yhdistettä, so. kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R on etyyli, natriumsuolaa.

Esimerkki 2

1,1 g:aan n-butyryialdehydiä lisätään tiputtamalla 2,5 ml 20 paino-%:sta natriumhydroksidin vesiliuosta. Tämä seos lisätään sekoittaen suspensioon, jossa on 6,5 g amoksisilliinitrihydraattia 100 ml:ssa vettä. Saatu liuos suodatetaan, jäädytetään -60°C:ssa ja kuivataan pakastamalla.

Tuotteen pH-arvo vesiliuoksessa on noin 8,0. Sen molekyylipaino on 476,48, laskettu empiirinen kaava $C_{20}H_{24}N_3O_5SNa \cdot 2H_2O$, ja sulamispiste 220°C. Se on amorfista, lievästi keltaista imidatsolidinyyliyhdistettä, so. kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R vastaa n-propyyliä, natriumsuolaa.

Esimerkki 3

2,06 ml:aan kapronialdehydiä lisätään tiputtamalla 2,5 ml 20 %:sta natriumhydroksidin vesiliuosta. Tämä seos lisätään sekoittaen suspensioon, jossa on 6,5 g amoksisilliinitrihydraattia 100

-60°C

ml:ssa vettä. Saatu liuos suodatetaan, jäädytetään 60°C:ssa ja kuivataan pakastimessa.

Saatu tuote on amorfista, lievästi keltaista imidatsolidinyyliyhdistettä, so. kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R vastaa n-pentyyliä, natriumsuolaa ja sen pH-arvo vesiliuoksessa on 8. Sen molekyylipaino on 496,54, laskettu empiirinen kaava $C_{22}H_{31}N_3O_5Na \cdot 1,5 H_2O$ ja sulamispiste 210°C.

Esimerkki 4

1,8 ml:aan bentsaldehydiä lisätään tiputtamalla 2,5 ml 20 %:sta natriumhydroksidin vesiliuosta. Tämä seos lisätään sekoittaen suspensioon, jossa on 6,5 g amoksisilliinitrihydraattia 100 ml:ssa vettä. Saatu liuos suodatetaan, jäädytetään -60°C:ssa ja kuivataan pakastamalla.

Saatu tuote on amorfista, lievästi keltaista ainetta ja se on seosta, jossa on noin 25 paino-% imidatsolidinyyliyhdistettä (kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R vastaa fenyyliä natriumsuolaa ja noin 25 % Schiff'in emästä, joka vastaa kaavaa IV, jossa R_1 merkitsee fenyyliä. Tuotteen vesiliuoksen pH-arvo on noin 7,6. Sen keskimääräinen molekyylipaino on 511,50 ja sulamispiste 215°C.

Esimerkki 5

2,3 ml:aan 2-fenyylipropionialdehydiä lisätään tiputtamalla 2,5 ml 20 paino-%:sta natriumhydroksidin vesiliuosta. Tämä seos lisätään sekoittaen suspensioon, jossa on 6,5 g amoksisilliinitrihydraattia 100 ml:ssa vettä. Saatu liuos suodatetaan, jäädytetään -60°C:ssa ja kuivataan pakastamalla.

Saatu tuote on amorfista, lievästi keltaista imidatsolidinyyliyhdistettä, so. kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R vastaa α -fenyylietyyliä, natriumsuolaa. Sen pH-arvo on vesiliuoksena noin 8, molekyylipaino on 530,57, laskettu empiirinen kaava $C_{25}H_{26}N_3O_5Na \cdot 1,5 H_2O$ ja sulamispiste 210°C.

Esimerkki 6

1,2 g:aan isobutyryraldehydiä lisätään tiputtamalla 2,5 ml 20 %:sta natriumhydroksidin vesiliuosta. Tämä seos lisätään sekoittaen suspensioon, jossa on 6,5 g amoksisilliinitrihydraattia 100 ml:ssa vettä. Saatu liuos suodatetaan, jäädytetään -60°C:ssa ja kuivataan pakastamalla.

Saatu tuote on amorfista, lievästi keltaista imidatsolidinyyliyhdistettä, so. kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R vastaa isopropyyliä, natriumsuolaa. Sen pH-arvo vesiliuoksena on noin 8,0, molekyylipaino on 463,99, laskettu empiirinen kaava $C_{20}H_{24}N_3O_5Na \cdot 1,25 H_2O$ ja sulamispiste 192°C.

Esimerkki 7

2,4 ml:aan kapryylijaldehydiä lisätään tiputtamalla 2,5 ml 20 %:sta natriumhydroksidin vesiliuosta. Tähän seos lisätään sekoit-
taen suspensioon, jossa on 6,5 g amoksisilliiniitrihydraattia
100 ml:ssa vettä. Saatu liuos suodatetaan, jäähdytetään -60°C :ssa
ja kuivataan pakastamalla.

Saatu tuote on amorfista, lievästi keltaista imidatsolidi-
nyyli-yhdistettä, so. kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R merkit-
see n-heptyyliä. Sen pH-arvo vesiliuoksessa on noin 8, molekyylipaino 533,60, laskettu empiirinen kaava $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ja su-
lamispiste 195°C .

Esimerkki 8

2,1 ml:aan hydrokanelialdehydiä lisätään 2,5 ml 20 %:sta
natriumhydroksidin vesiliuosta. Tämä seos lisätään suspensioon, jos-
sa on 6,5 g amoksisilliiniitrihydraattia 100 ml:ssa vettä. Saatu
kirkas liuos suodatetaan, jäähdytetään -60°C :ssa ja kuivataan pakas-
tamalla.

Tuote on amorfista, lievästi keltaista imidatsolidinyyli-
yhdistettä, so. kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R vastaa β -fe-
nyylietyyliä, natriumsuolaa. Sen molekyylipaino on 521,56 ja las-
kettu empiirinen kaava $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Esimerkki 9

Lihaksen sisäisesti injektoitavaksi tarkoitettua liuosta
valmistetaan liuottamalla 125 mg, 250 mg tai 500 mg vaikutusainet-
ta 1,0 ml:aan, 0,9-1,9 ml:aan tai 1,7 ml:aan injektiotarkoituksia
varten steriloitua vettä.

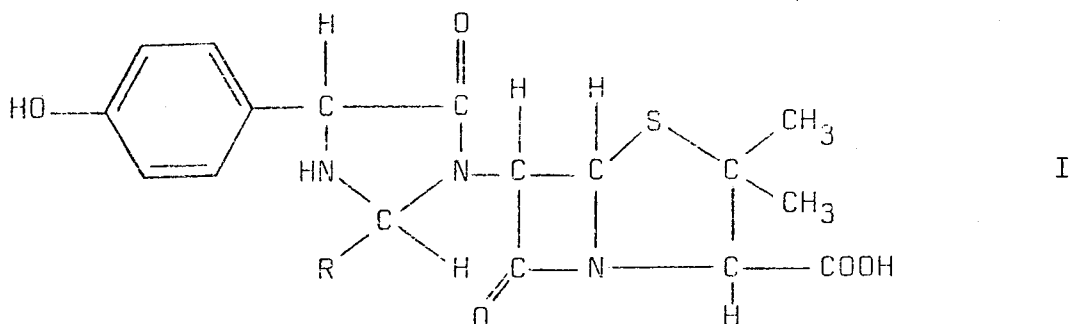
Esimerkki 10

Suoraan laskimonsisäisesti annettavaksi tarkoitettuja prepa-
raatteja valmistetaan liuottamalla 125 mg, 250 mg tai 500 mg vaiku-
tusainetta 2 ml:aan tai 5 ml:aan steriloitua vettä. Hidasta antoa
varten 1000 mg ja 2000 mg vaikutusainetta liuotetaan 7,5 ml:aan
steriloitua vettä.

Laskimonsisäistä kestotiputusinfuusiota varten 1000 mg, 2000 mg
tai 4000 mg vaikutusainetta liuotetaan 7,5 ml:aan tai 15 ml:aan
steriloitua vettä. Infuusiota varten 250 ml:aan tai 2000 ml:aan ta-
valliseen tapaan valmistettua perusliuosta lisätään vaikutusaineen
vesiliuosta.

Patenttivaatimukset:

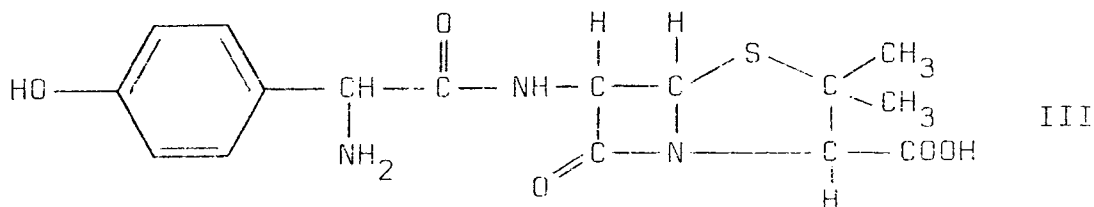
1. Menetelmä puolisynteettisten penisilliinien valmistamiseksi, joiden yleiskaava on



jossa R on vety, C_2-C_8 -alkenyyli, substituoitu C_2-C_8 -alkenyyli, C_2-C_8 -alkyyli, substituoitu C_1-C_8 -alkyyli tai fenyyl, ja näiden yhdisteiden emästen kanssa muodostettujen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että aldehydi, jonka yleiskaava on



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan puolisynteettisen penisilliinin kanssa, jonka kaava on



2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavojen II ja III mukaisten lähtöyhdisteiden välinen reaktio suoritetaan emäksisessä vesiväliaineessa, jolloin saadaan vastaavaa, kaavan I mukaiseen yhdisteen emäksen kanssa muodostettua farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

3. Patenttivaatimuksen 1 ja 2 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että kaavojen II ja III mukaisten lähtöyhdisteiden
välinen reaktio suoritetaan natriumhydroksidin vesiliuoksessa, jol-
loin saadaan vastaavaa, kaavan I mukaisen yhdisteen natriumsuolaa.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että käytetään kaavan II mukaista aldehydiä, jossa
mahdollisesti läsnäolevat substituoidut alkyyl- ja alkenyyli-ryhmät
on substituoitu hydroksilla, fenyyllillä, substituoidulla fenyyllillä
tai halogeenilla.

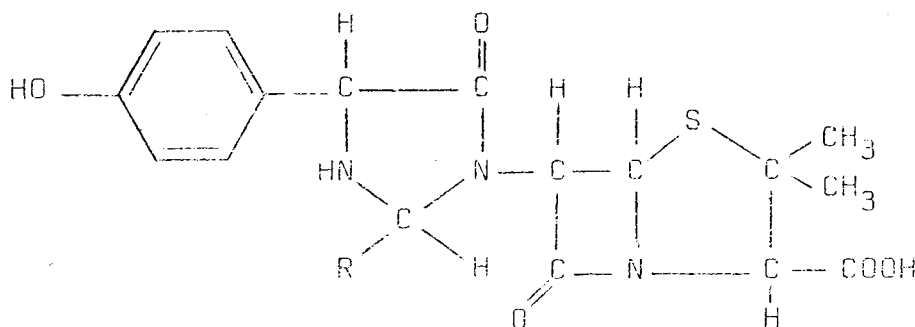
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että käytetään kaavan II mukaista aldehydiä, jossa mahdolli-
sesti läsnä olevat substituoidut alkyyl- ja alkenyyli-ryhmät on subs-
tituoitu fenyyllillä.

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että käytetään kaavan II mukaista aldehydiä, jossa mahdolli-
sesti läsnä olevat substituoidut fenyyli-ryhmät on substituoitu
hydroksilla, halogeenilla tai C_1 - C_8 -alkyyllillä.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että aldehydinä käytetään kaavan III mukaista
propionaldehydiä.

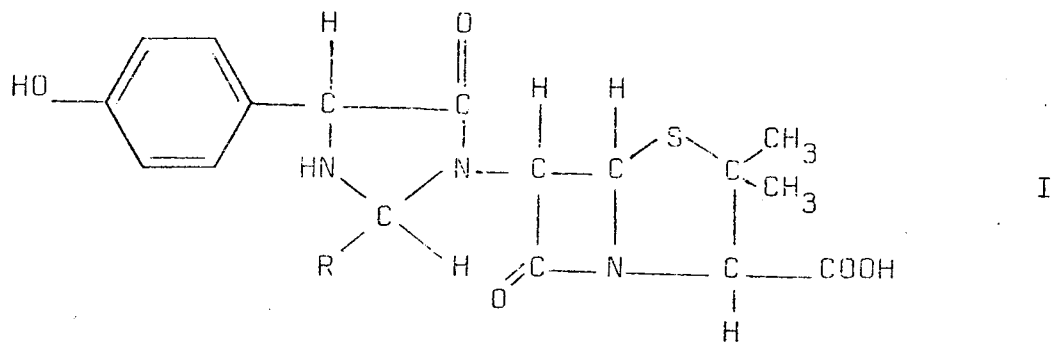
8. Jonkin patenttivaatimuksen 1-7 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että propionaldehydi saatetaan reagoimaan kaavan
III mukaisen puolisynteettisen penisilliinin kanssa natriumhydroksi-
din vesiliuoksessa, jolloin saadaan sellaisen kaavan I mukaisen yh-
disteen natriumsuolaa, jossa R on etyyli.

9. Menetelmä bakteereja tuhoavia ominaisuuksia omaavien
preparaattien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että puoli-
synteettistä penisilliiniä, jonka yleiskaava I on



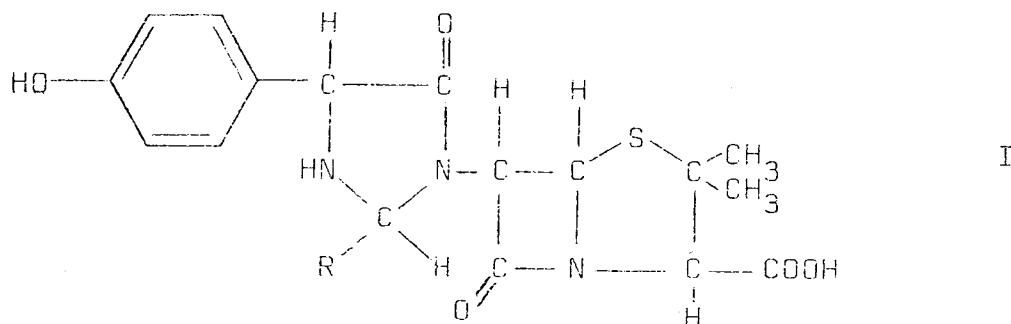
jossa R on vety, C_2-C_8 -alkenyyli, substituoitu C_2-C_8 -alkenyyli, C_2-C_8 -alkyyli, substituoitu C_1-C_8 -alkyyli tai fenyyl, tai tämän yhdisteen emäksen kanssa muodostettua farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa sekoitetaan vaikuttavana aineosana terapeuttiseen antoon soveltuvien myrkyttömien, neutraalien, tällaisissa preparaateissa tavallisesti käytettävien kiinteiden ja nestemäisten kantajien ja/tai täyteaineiden kanssa.

10. Bakteereja tuhoavia ominaisuuksia omaavat farmaseuttiset preparaatit, t u n n e t u t siitä, että ne sisältävät puolisynteettistä penisilliiniä, jonka yleiskaava on



jossa R on vety, C_2-C_8 -alkenyyli, substituoitu C_2-C_8 -alkenyyli, C_2-C_8 -alkyyli, substituoitu C_1-C_8 -alkyyli tai fenyyl, farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan yhteydessä.

11. Puolisynteettiset penisilliinit, joiden yleiskaava on



jossa R on vety, C_2-C_8 -alkenyyli, substituoitu C_2-C_8 -alkenyyli, C_2-C_8 -alkyyli, substituoitu C_1-C_8 -alkyyli tai fenyyli, ja näiden yhdisteiden emästen kanssa muodostetut farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

12. Patenttivaatimuksen 11 kaavan I mukaisten puolisynteettisten penisilliinien farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

13. Patenttivaatimuksen 11 kaavan I mukaisten puolisynteettisten penisilliinien natriumsuolat.

14. Jonkin patenttivaatimuksen 11-13 mukaiset puolisynteettiset penisilliinit, t u n n e t u t siitä, että mahdollisesti läsnä olevat substituoitua alkyyl- ja alkenyyliryhmät on substituoitu hydroksilla, fenyyllillä, substituoitulla fenyyllillä tai halogeenilla.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukaiset puolisynteettiset penisilliinit, t u n n e t u t siitä, että mahdollisesti läsnä olevat substituoitua alkyyl- ja alkenyyliryhmät on substituoitu fenyyllillä.

16. Patenttivaatimuksen 14 mukaiset puolisynteettiset penisilliinit, t u n n e t u t siitä, että mahdollisesti läsnä olevat substituoitua fenyyli-ryhmät on substituoitu hydroksilla, halogeenilla tai C_1-C_8 -alkyyllillä.

17. Jonkin patenttivaatimusten 11-13 mukaiset puolisynteettiset penisilliinit, t u n n e t u t siitä, että R on etyyli.

18. Patenttivaatimuksen 11 mukaisen sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen natriumsuola, jossa R on etyyli.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

2358/69744/73Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:Suomi - Finland 48 194 C07D 99/22

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark 138 950 C07D 499/64

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Allekirjoitus